



TITLE:

肺, 骨転移及び高カルシウム血症を
伴う腎細胞癌に対し
Pamidronateとインターフェロン-
 α の併用療法が奏効した1例

AUTHOR(S):

木瀬, 英明; 小林, 一昭; 有馬, 公伸; 柳川, 真; 栃木, 宏
水; 川村, 壽一; 日置, 琢一; 杉村, 芳樹

CITATION:

木瀬, 英明 ...[et al]. 肺, 骨転移及び高カルシウム血症を伴う腎細胞癌に対し
Pamidronateとインターフェロン- α の併用療法が奏効した1例. 泌尿器科紀要 1996,
42(11): 879-881

ISSUE DATE:

1996-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115849>

RIGHT:

肺, 骨転移および高カルシウム血症を伴う腎細胞癌に対し Pamidronate とインターフェロン- α の併用療法が奏効した 1 例

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村壽一教授)

木瀬 英明, 小林 一昭, 有馬 公伸

柳川 真, 栃木 宏水, 川村 壽一

愛知県がんセンター泌尿器科 (部長: 杉村芳樹)

日 置 琢 一, 杉 村 芳 樹

EFFECT OF PAMIDRONATE AND INTERFERON- α ON BONE AND LUNG METASTASES AND HYPERCALCEMIA IN A PATIENT WITH RENAL CELL CARCINOMA

Hideaki KISE, Kazuaki KOBAYASHI, Kiminobu ARIMA,

Makoto YANAGAWA, Hiromi TOCHIGI and Juichi KAWAMURA

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

Takuiti HIOKI and Yoshiki SUGIURA

From the Department of Urology, Aichi Cancer Center

Pamidronate is a second generation bisphosphonate used for treating tumor-induced hypercalcemia and for preventing the development of new bone metastasis.

A 47-year-old man with renal cell carcinoma was admitted in our institution because of hypercalcemia with multiple metastasis in bone, lung and lymph nodes. After embolization of the right renal artery, the patient was treated with pamidronate and interferon-alpha. Intravenous pamidronate significantly reduced bone pain and normalized the serum calcium level. The pulmonary metastasis responded to interferon therapy after 2 months of therapy. Radical nephrectomy was then carried out. Para-aortic lymph nodes were found to be necrosed completely. Ossification of osteolytic lesions was observed after two months of therapy and metastatic lesions in the lung showed complete remission (CR) after six months of therapy.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 879-881, 1996)

Key words: Renal cell carcinoma, Bisphosphonate, Pamidronate, Interferon- α , Bone metastasis

緒 言

腎細胞癌骨転移例では疼痛および運動障害から日常生活が規制される場合が少なくはない。その治療法は今だ確立されたものはなく、予後が悪いのが現状である。今回われわれは多発性に肺, 骨転移を伴い高カルシウム血症を示した腎細胞癌患者に対し bisphosphonate の一つである disodium pamidronate およびインターフェロン α (IFN α) を投与し, 奏効した 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 47歳, 男性

主訴: 腰痛, 左肘関節痛

家族歴: 両親が高血圧

現病歴: 1991年10月, 腰部, 左肘関節および右肩に疼痛を自覚し近医を受診した。精査の結果, 右腎細胞癌の肺, 骨転移が疑われ同年12月2日当院紹介入院と

なった。

入院時現症: 意識清明, 身長 161.4 cm, 体重 56.9 kg, 血圧 134/70 mmHg, 脈拍96/分, 整, 左前頭部は陥凹し, 右肩および左肘の腫脹, 右側腹部に腫瘤を触れた。

入院時一般検査所見: CRP 2.56 mg/dl, ESR 60/106, ALP 127 IU/l と高値を示し, Ca^{2+} 3.42 mEq/dl, 血清 Ca 13.4 mg/dl と高 Ca 血症も認めた。

画像診断所見: 腹部造影 CT (Fig. 1) にて右腎に周囲が造影され中心部に壊死を伴う腫瘍が認められ, 腎動脈, 傍大動脈リンパ節の腫脹が疑われた。胸部 X 線 (Fig. 2A) では両肺野に多数の小結節陰影を認めた。骨シンチでは右前頭部, 右肩峰, 左上腕骨, 左大腿骨, 右脛骨, 第二腰椎, および右仙腸関節部に集積を認め, この部位に一致して, 単純 X 線写真 (Fig. 3A) にて骨溶解像を認めた。また腹部血管造影では, 右腎上中極に腫瘍濃染像を認めた。

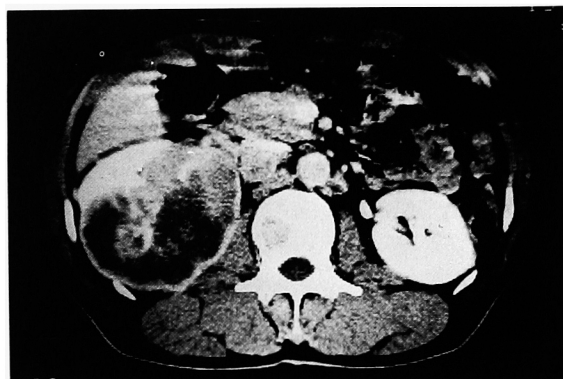


Fig. 1. Enhanced computed tomography showed a right renal tumor with a paraaortic lymph node swelling.

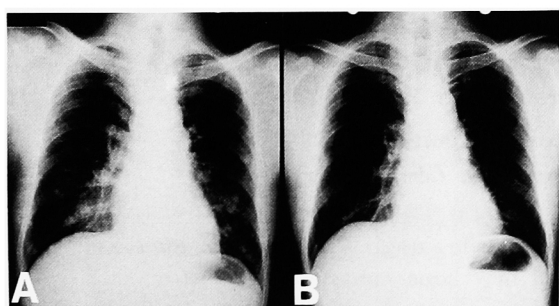


Fig. 2. A. The chest X-ray at the start of the treatment with interferon-alpha showed multiple coin lesions. B. after 6 months of therapy

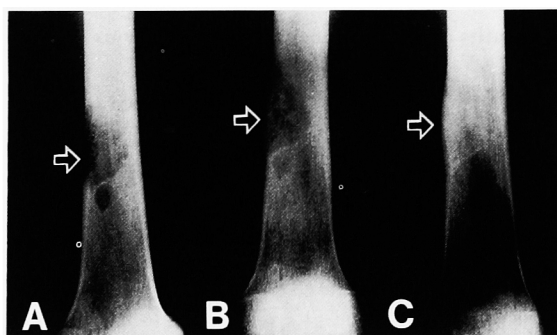


Fig. 3. Metastatic lesion in the left femur. (A) at the start of therapy, (B) after 6 months of therapy, (C) after 10 months of therapy.

組織検査所見：左上腕骨融解部周囲組織を生検したところ腺管型を示す淡明細胞が認められた。

以上より右腎細胞癌， $T_{3a}N_2M_1$ ，Robson 分類 stage IV と診断した。

臨床経過：短期間における肺転移巣の増加，増大傾向および全身状態を考慮し，手術に先だって，まず， $IFN\alpha$ (OIF) 500万単位の連日筋注を開始し，さらにエタノールによる右腎動脈塞栓術を施行した。また，高 Ca 血症に対し，生食による hydration，カルシトニン，ステロイドを投与するとともに，癌性疼痛には



Fig. 4. Histopathological finding of the renal tumor shows necrotic tissues with no viable cells. (H.E. stain, $\times 40$)

アスピリン，リン酸コデインを内服させたが期待する効果はえられなかった。そこで，カルシトニン投与後 2 週間の wash out 期間をおいた後，pamidronate の投与を開始した。投与間隔は 2 週間毎で，pamidronate は生食 500 ml に溶解し 100 ml/h で静注した。血清 Ca 値は，pamidronate 30 mg 以下の投与により一時的な低下が認められたものの持続期間が短かったため，45 mg に増量したところ血清 Ca 値は 5 日で正常化し，再度高 Ca 血症を示すことはなかった。また，MS コンチンとの併用により疼痛は急速に消失した。

入院から 3 カ月経過した時点での胸部 X 線写真では肺転移巣は約 50% に縮小し，全身骨 X 線では第二腰椎，左上腕骨，左大腿骨に明らかな化骨化像を認め，全身状態も改善したため，1992 年 4 月 30 日，根治的右腎摘出術を施行した。

摘出腎は，上部に $5 \times 6 \times 5$ cm の被膜に覆われた腫瘍を有し，断面は肉眼上壊死していた。病理所見では腫瘍部および腎門部リンパ節は壊死，viable cell は認められなかった (Fig. 4)。

Pamidronate 投与開始から 6 カ月後の全身骨 X 線写真では左脛骨以外はすべて化骨化像を示した (Fig. 3B)。また， IFN 投与 6 カ月後の胸部 X 線写真では肺転移巣は 90% 以上の縮小率を示し (Fig. 2B)，疼痛も充分にコントロールされていたため，1992 年 6 月 9 日退院となった。

退院後は社会復帰し， $IFN\alpha$ を自己注射により週 3 回投与するとともに，2 週間毎の pamidronate の投与を外来にて継続した。MS コンチンの減量を始めたが，疼痛の増強は認められず，最終的に 11 月 16 日には非投与となった。12 月初旬よりうつ状態になり $IFN\alpha$ 投与の中止とともに精神科医に加療をうけたが，1993 年 1 月 10 日自宅にて自殺した。

考 察

骨転移を伴う悪性腫瘍では，転移部位の疼痛，骨折，高 Ca 血症など，患者の日常生活におよぼす影響

が大きく、原発巣の治療だけでなく、疼痛緩和、高 Ca 血症の補正も患者の QOL を守るために重要である。泌尿器科系癌のうち腎細胞癌においても骨転移、高 Ca 血症を伴うことは稀ではなく、その治療法として、外科的療法、放射線療法、化学療法、ホルモン療法、免疫療法などが施行されてきた。

Bisphosphonate はその強い骨吸収抑制作用から、悪性腫瘍の骨転移例の疼痛緩和、高 Ca 血症の治療に効果をあげている治療薬の一つである。これは hydroxyapatite に強い親和性を示し、骨に取り込まれ骨吸収を抑制するが、その作用機序についてはまだ十分に明らかではない¹⁾。今回われわれが用いた disodium pamidronate は第二世代の bisphosphonate であり、その効果は高カルシウム血症だけではなく、骨転移部位の疼痛緩和、骨融解部に対する骨化現象や、新たな骨転移防止効果も報告されている²⁾。その投与量および投与方法に関しては、一般に高 Ca 血症をとまなう悪性疾患では、1 回に 60 mg 以上の投与が効果的であり、投与 3～5 日後には血清 Ca 値が正常値になり、2～3 週間持続する^{3,4)}。しかし、血中 PTHrP が高値を示す高 Ca 血症患者に対しては効果が弱く、まったく血清 Ca 値が低下しない場合もある^{4,5)}。

今回の症例では、入院時に骨を含む多発性の転移と血清 Ca 値の上昇を認め、進行度が速かったこともあり、手術が困難と考え、まず原発巣には腎動脈塞栓術を行った後、IFN α および pamidronate の投与を行った。PTHrP は 125.0 pmol/l と高値を示し（正常値：13.8～55.3 pmol/l）、30 mg 以下の pamidronate の投与ではその効果は弱かったが、45 mg の投与により血清 Ca 値の正常化と骨痛の著明な低下が認められた。また、骨融解部位では pamidronate 45 mg の投与開始から 2 カ月で明らかな骨化が認められ、最終的には 7 カ所の骨融解部位のうち 6 カ所で骨化した (Fig. 3C)。骨化が認められなかった転移部位においても融解像の増大もなく、その後、新たな骨転移は認められなかった。

肺転移巣は IFN α 投与開始 2 カ月後より縮小傾向を示し、1 年後にはほぼ消失した。また、手術の際に摘出された腎門部リンパ節は壊死しており、術前の動脈塞栓術および IFN α の投与は効果的であったと思われる。

IFN と bisphosphonate の相互作用に関する報告はないが、IFN が破骨細胞の形成を抑制し bisphosphonate が成熟破骨細胞に作用し骨吸収を阻害することを示唆する報告⁶⁾や、bisphosphonate の作用機構として破骨細胞よりむしろ骨芽細胞に作用し、骨芽細胞を介する破骨細胞による骨吸収を阻害しているという報告⁷⁾もあり大変興味深い。

Pamidronate の高 Ca 血症および骨転移巣に対する骨化作用は劇的であり、また重篤な副作用もないことから、外科的切除の不可能な骨転移例のみならず、切除後にあらたな骨転移を防止するためにも投与されるべき薬剤であると考えられた。本症例は、pamidronate および IFN α により、肺、骨、リンパ節転移巣に対し著効を示した貴重な症例であったが、残念なことに IFN α の副作用と思われるうつ状態により自殺という転帰をとった、示唆されることの多い症例であった。

結 語

1. 高 Ca 血症を伴う腎細胞癌の骨および肺転移例を報告した。
2. Pamidronate および IFN α の投与により血清 Ca 値の改善、骨溶解像の骨化および骨痛の消失を認めた。また、肺転移は消失した。
3. 多発性骨転移、高 Ca 血症の症例に対し pamidronate の投与は有効であると思われた。

文 献

- 1) Fleisch H: Bisphosphonates (Review): Pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* **42**: 919-944, 1991
- 2) Body JJ: Medical treatment of tumor-induced hypercalcemia and tumor induced osteolysis: challenges for future research [review]. *Supportive Care in Cancer* **1**: 26-33, 1993
- 3) Glover D, Lipton A, Keller A, et al.: Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose-seeking study. *Cancer* **74**: 2949-2955, 1994
- 4) Wimalawansa SJ: Significance of plasma PTH-rP in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer* **73**: 2223-2230, 1994
- 5) Pecherstorfer M, Schilling T and Blind E: Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* **78**: 1268-1270, 1994
- 6) Tohkin M, Kakudo S, Kasai H, et al.: Comparative study of inhibitory effects by murine interferon gamma and a new bisphosphonate (alendronate) in hypercalcemic, nude mice bearing human tumor (LJC-1-JCK). *Cancer Immunol Immunother* **39**: 155-160, 1994
- 7) Sahni H, Guenther HL, Fleisch H, et al.: Bisphosphonates acts on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* **91**: 2004-2011, 1993

(Received on June 10, 1996)

(Accepted on August 6, 1996)